

論文内容要旨

論文題名

TLR7 agonist R848 inhibits malignant melanoma cell invasion of bone in manner dependent on inflammatory cytokines produced from bone marrow macrophages

(TLR7 アゴニストの R848 は骨髄マクロファージからサイトカインを産生し悪性黒色腫の骨浸潤を抑制する)

掲載雑誌名 **Oncotarget** (投稿中)

障害者歯科学 馬目 瑤子

内容要旨

悪性腫瘍は 1980 年以降罹患者数が増加しており、日本人の 3 人に 1 人が罹患するとされている。また、遠隔転移により悪性腫瘍の予後は著しく悪化する。罹患者数が増加し、がん患者が増え続けるなかで、治療の発展が強く望まれる。主ながん治療は外科治療、化学療法、放射線治療の 3 つである。治療の副作用として、外科治療は侵襲が大きい。さらに、化学療法や放射線治療は正常な細胞も攻撃するため、脱毛や口内炎、吐き気、嘔吐などさまざまな症状が現れる可能性がある。また、がん治療は生存率の向上だけではなく、患者の QOL の向上も重要である。特にがん治療では治療が長引く傾向があるため、QOL が重視されている。そこで副作用の軽減の観点から第 4 の治療として免疫療法が注目される。外科治療、化学療法、放射線治療が外的にがんを治療するのに対し、免疫療法は自分の免疫力を活かして治療を行う。免疫療法は他の治療より即効性がない場合があるが、効果が長期間持続することを特徴とする。これが免疫療法の最大の特徴である。さらに、免疫には Toll like receptor (TLR) が大きく関わっている。TLR はインターフェロンや炎症性サイトカインの産生を誘導する。また、TLR は免疫療法において免疫細胞の活性化に関係する。本研究では、高い骨転移能を有する悪性黒色腫細胞 B16F10 を用いて TLR7 のリガンドである R848 の骨浸潤に対する効果を検討した。方法として、B16F10 をマウスの左心室に注射し、3 日毎に R848 (500 µg) を腹腔内に投与し、14 日後に下肢を採取したのち骨端の癌浸潤は組織切片を作製し、B16F10 細胞の浸潤面積を計測した。血清と培養上清中のサイトカイン量は ELISA 法

で測定した。マウスの大腿骨・脛骨から採取した骨髄細胞を M-CSF で刺激して誘導した骨髄マクロファージ (BMMs) を用い、B16F10 細胞の増殖に対する効果を検討した。その結果、B16F10 を左心室に注射し、R848 を腹腔内投与した群はコントロールと比較し、B16F10 細胞の浸潤巣が有意に縮小した。また、切片を作成し、骨浸潤面積を測定したが、面積も R848 投与群で有意な低下がみられたため、R848 が B16F10 細胞の骨浸潤を強力に抑制することが示唆された。続いて、R848 を腹腔内投与したマウスの血清中のサイトカイン濃度を ELISA で測定したところ、IL-6、IL-12、IFN- γ が有意に上昇していた。R848 を添加した BMMs 培養系でもこれらのサイトカインの上昇が確認された。次いで、R848 を添加し培養した BMMs の上清を B16F10 の培養に加えたところ、増殖が有意に抑制された。さらに、この B16F10 の培養に IL-6、IL-12、IFN- γ の中和抗体を加えることで、それぞれの抗体で増殖抑制作用は解除された。以上の結果より、R848 は BMMs に作用し IL-6、IL-12、IFN- γ の産生を誘導し、これらのサイトカインが B16F10 の骨髄内での増殖を低下させることで、骨浸潤が抑制されることが示唆された。